



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
08.01.2003 Patentblatt 2003/02

(51) Int Cl.7: **A61N 2/02, A61N 2/00,
A61B 5/055**

(21) Anmeldenummer: **01114823.6**

(22) Anmeldetag: **28.06.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstretchungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

- **Wist, Henrik**
80796 München (DE)
- **Wendicke, Kerstin**
81476 München (DE)
- **Weyh, Thomas Dr.**
80803 München (DE)
- **Riener, Robert Dr.**
85591 Vaterstetten (DE)

(71) Anmelder: **BrainLAB AG**
85551 Kirchheim/Heimstetten (DE)

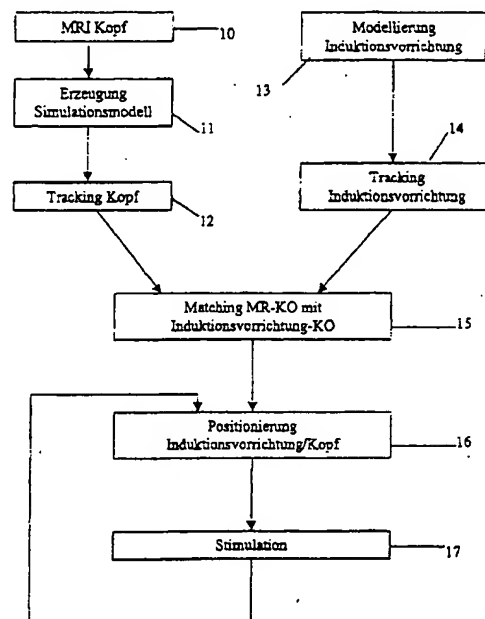
(74) Vertreter: **Schwabe - Sandmair - Marx**
Stuntzstrasse 16
81677 München (DE)

(72) Erfinder:
• **Tanner, Philipp Dr.**
80769 München (DE)
• **Hartlep, Andreas Dr.**
80803 München (DE)

(54) **Vorrichtung für transcraniale magnetische Stimulation**

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns mit einer Induktionsvorrichtung (1) mit den folgenden Schritten: Aufnahme der räumlichen Struktur des Kopfes, insbesondere des Gehirns; Erzeugung eines Simulationsmodells der Induktionsvorrichtung (1); und Anordnen der Induktionsvorrichtung (1) relativ zum Kopf, so dass ein bestimmter mittels des Simulationsmodells der Induktionsvorrichtung (1) ermittelter Bereich des Gehirns durch einen in der Induktionsvorrichtung fließenden Strom stimuliert wird, sowie ein Verfahren zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns mit einer Induktionsvorrichtung (1) mit den folgenden Schritten: Aufnahme der räumlichen Struktur des Kopfes, insbesondere des Gehirns; Erzeugung eines Simulationsmodells des Kopfes; und Anordnung der Induktionsvorrichtung (1) relativ zum Kopf, so dass ein bestimmter mittels des Simulationsmodells des Kopfes ermittelter Bereich des Gehirns durch einen in der Induktionsvorrichtung (1) fließenden Strom stimuliert wird, sowie auf eine Vorrichtung zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns mit einer Induktionsvorrichtung (1), welche mit einem Marker (1a) verbunden ist.

Fig. 6



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren und eine Vorrichtung für eine transcraniale magnetische Stimulation, insbesondere zur nicht-invasiven Lokalisation bestimmter Bereiche eines Gehirns, wie zum Beispiel sogenannter primärer Hirnareale. Damit können zum Beispiel die Hirnfunktionen kartiert, also bestimmten Hirnbereichen zugeordnet werden.

[0002] In verschiedenen medizinischen Bereichen, wie zum Beispiel der Neurologie, der Psychiatrie oder der Gehirn-Chirurgie ist es wünschenswert bestimmte funktionale Bereiche des Gehirns lokalisieren zu können, um Hirnfunktionen zu kartieren. Soll zum Beispiel durch einen chirurgischen Eingriff ein Hirntumor entfernt werden, so sollte der Tumor soweit wie möglich entfernt werden, wobei jedoch sogenannte primäre Hirnareale, welche bezüglich der Motorik, Sensorik, der Sprache oder den visuellen Fähigkeiten einer Person eine entscheidende Rolle spielen, nach Möglichkeit nicht verletzt werden sollen. Diese Bereiche sollten bei einem chirurgischen Eingriff wenn möglich gar nicht oder nur in äußerst geringem Umfang verletzt werden.

[0003] Das Auffinden solcher besonderen Hirnbereiche wurde nach einem bekannten direkten Verfahren intra-operativ durchgeführt, wobei mittels Elektroden eine direkte cortikale Stimulation (DCS) an einem geöffneten Schädel erfolgte. Dabei wurde eine Elektrode in einen bestimmten Bereich des Gehirns eingebracht und ein elektrischer Impuls angelegt, wobei die auf den elektrischen Impuls folgende Reaktion der untersuchten Person, zum Beispiel das Zucken eines Muskels oder das Wahrnehmen von visuellen Eindrücken beobachtet wurde. Die durch die direkte cortikale Stimulation aufgefundenen besonderen Hirnbereiche wurden mittels aufgelegter kleiner Plättchen markiert, welche für einen Chirurgen bei einer nachfolgenden Gehirnoperation eine Orientierungshilfe bezüglich der möglichst nicht zu verletzenden Hirnbereiche darstellten. Die direkte cortikale Stimulation stellt bis zum heutigen Tag das präziseste Verfahren zur Kartierung von Hirnfunktionen dar und ermöglicht eine Genauigkeit bei der Auffindung bestimmter Hirnareale im Bereich von wenigen Millimetern. Jedoch kann dieses Verfahren nur intra-operativ durchgeführt werden, wobei die untersuchte Person bei vollem Bewusstsein sein muss. Dies kann bei der Anwendung dieses Verfahrens jedoch zu Problemen führen, da dieser Zustand für die untersuchte Person unangenehm ist und die Person, falls es zu Komplikationen kommen sollte, aufgrund der geöffneten Schädeldecke nicht einfach hingelegt und ruhig gestellt werden kann.

[0004] Es sind weiterhin verschiedene indirekte Verfahren zur Kartierung von Hirnfunktionen bekannt, mit welchen jedoch nur eine erheblich geringere Genauigkeit beim Auffinden spezifischer Hirnareale erreicht werden kann. So muss zum Beispiel bei der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) eine untersuchte Person

bestimmte Aktionen wie zum Beispiel eine Handbewegung ausführen, welche die Durchblutung der diesen Aktionen zugeordneten Hirnbereichen fördert. Diese Veränderung der Durchblutung bestimmter Hirnbereiche kann aufgrund der Entkopplung von Durchblutung und Sauerstoffverbrauch während der neuronalen Aktivität gemessen werden, da hierdurch eine Hyperoxygenierung und damit ein Abfall der Konzentration des paramagnetischen Deoxy-Hämoglobins (BOLD-Effekt) auftritt, was dann als sogenanntes "endogenes Kontrastmittel" mittels geeigneter Sequenzen mit Kernspintomographie gemessen werden kann. Jedoch ist dieses Verfahren wie oben erwähnt, relativ ungenau und liefert nur eine räumliche Auflösung im Bereich von etwa 0,5 bis 1,0 cm.

[0005] Aus Neurosurgery 1992-1998, December 1997, Volume 41, Number 6, 1319 "Stereotactic Transcranial Magnetic Stimulation: Correlation with Direct Electrical Cortical Stimulation" ist ein Verfahren bekannt, bei welchem eine stereotaktische transcraniale magnetische Stimulation (TMS) für das präoperative funktionale Mapping des motorischen Cortex verwendet wird. Der Kopf eines Patienten wird dabei fest und unbeweglich mit einer Kopflehne verbunden, wobei eine Schwenkarm vorgesehen ist, an welchem eine 8-förmige Spule so angebracht ist, dass die Armspitze unter dem Spulenschnittpunkt liegt. Der Arm wird dabei so ausgerichtet, dass die unter dem Schnittpunkt der beiden Spulen liegenden Spitze auf einen bestimmten Bereich zeigt, in welchem ein Strom induziert werden soll.

[0006] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung Verfahren und eine Vorrichtung zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns vorzuschlagen, mit welchen die Anwendung vereinfacht und die räumliche Genauigkeit der Stimulation und damit der Lokalisation bestimmter Hirnbereiche verbessert werden kann.

[0007] Diese Aufgabe wird mit den Gegenständen der unabhängigen Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

[0008] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird bei einem Verfahren zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns, um zum Beispiel eine nicht-invasive Lokalisation von primären Hirnarealen vornehmen zu können, die räumliche Struktur des Gehirns zum Beispiel mittels eines Kernspinresonanzverfahrens (MRI), einer Computertomographie (CT) oder einem anderen geeigneten Verfahren aufgenommen. Eine Induktionsvorrichtung, welche zum Erzeugen von für die Stimulation notwendigen Magnetfeldern verwendet wird, wird erfindungsgemäß vor Beginn der Stimulation untersucht. Dabei wird zum Beispiel berechnet, welches Magnetfeld von der Induktionsvorrichtung bei bestimmten hindurchfließenden Strömen erzeugt wird, insbesondere wo das von der Induktionsvorrichtung erzeugte magnetische Feld am größten ist, also zum Beispiel die größte Feldstärke aufweist. Hierzu kann zum Beispiel eine optische genaue Untersuchung der Spulenwicklung bzw. Spulenwicklungen der Induktionsvorrichtung

vorgenommen werden, wobei aus diesen Spulenwicklungen der Bereich bzw. Punkt des maximalen durch die Induktionsvorrichtung erzeugbaren Magnetfeldes berechnet werden kann. Die Induktionsvorrichtung kann zum Beispiel auch geröntgt oder durch andere geeignete Verfahren untersucht werden, um eine genaue Analyse der Stromführung der Induktionsvorrichtung durchzuführen. Alternativ oder ergänzend zur Berechnung des durch die Induktionsvorrichtung erzeugbaren Magnetfeldes kann auch eine Messung vorgenommen werden, mit welcher der räumliche Bereich bzw. Punkt des größten durch die Induktionsvorrichtung erzeugbaren Magnetfeldes in Relation zur Induktionsvorrichtung ermittelt werden kann. Allgemein soll erfindungsgemäß eine Induktionsvorrichtung vor der Verwendung zur Stimulation bzw. Simulation zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns untersucht bzw. analysiert werden, um zu ermitteln, in welchem räumlichen Lageverhältnis zur Induktionsvorrichtung der Bereich bzw. Punkt liegt, an welchem durch die Spule das maximale magnetische bzw. durch das magnetische Feld das maximal induzierte elektrische Feld erzeugt wird. Unter Verwendung dieses Untersuchungsergebnisses kann ein Simulationsmodell der Induktionsvorrichtung erstellt werden, so dass diese relativ zum zu untersuchenden Gehirn so angeordnet werden kann, dass ein gewünschter Bereich des Gehirns durch einen in der Induktionsvorrichtung fließenden Strom stimuliert werden kann. Es kann somit ein räumlich möglichst eng begrenztes starkes Magnetfeld auf einen kleinen Bereich des Gehirns fokussiert werden.

[0009] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Simulationsmodell des zu untersuchenden Kopfes erzeugt, wobei die aus der Aufnahme der räumlichen Struktur des Kopfes ermittelten Daten zur Verbesserung des Simulationsmodells verwendet werden können. Dadurch kann das durch die Induktionsvorrichtung erzeugte elektrische bzw. magnetische Feld durch geeignete Positionierung der Induktionsvorrichtung relativ genau auf einem bestimmten Punkt des Gehirns fokussiert werden, da die eine unterschiedliche Leitfähigkeit aufweisenden über dem Gehirn liegenden Schichten wie verschiedene Dielektrika wirken, die einen entscheidenden Einfluss auf die Fokussierung des Feldes auf dem Gehirn haben.

[0010] Die beiden oben beschriebenen Verfahren der Analyse und Simulation der Induktionsvorrichtung und der Modellierung des Kopfes können getrennt voneinander oder in Kombination eingesetzt werden, um die Fokussierung des durch die Induktionsvorrichtung erzeugten Feldes weiter zu verbessern.

[0011] Mit den erfindungsgemäßen Verfahren kann die transcraniale magnetische Stimulation (TMS) verbessert, insbesondere präzisiert werden, was eine präzise nicht-invasive Lokalisation bestimmter Gehirnbereiche, zum Beispiel der oben erwähnten primären Hirnareale ermöglicht, wodurch zum Beispiel die präoperative chirurgische Planung verbessert werden kann.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können jedoch auch zur Untersuchung oder Heilung anderer Funktionsstörungen des Gehirns eingesetzt werden, wie zum Beispiel zum Diagnostizieren einer Epilepsie oder der Diagnose der Parkinsonschen Krankheit. Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verfahren ist es möglich durch ein indirektes Verfahren eine genaue Kartierung von Hirnfunktionen vorzunehmen, ohne den Schädel einer Person öffnen zu müssen, um direkt auf das Gehirn zuzugreifen.

[0012] Vorteilhaft erfolgt die Modellierung des Kopfes durch Bildung eines finiten Mehr-Schalen-Modells, wobei zum Beispiel die Berechnung von elektrischen und/oder magnetischen Feldern mit Finite-Elemente-Methoden durchgeführt werden kann und die einzelnen Schalen vorteilhaft zum Beispiel als ineinanderliegende Kugel- oder Ellipsoidschalen mit einstellbarer Dicke modelliert werden können, welche zum Beispiel konzentrisch angeordnet sein können. Insbesondere ist eine Unterteilung in drei Schalen von Vorteil, wobei durch die jeweiligen Schalen von außen nach innen die Kopfhaut, die Schädelknochen und die Hirnoberfläche simuliert werden. Diese drei verschiedenen Kopfbereiche weisen unterschiedliche elektrische und magnetische Eigenschaften auf, so dass zum Beispiel eine Modellierung eines Kopfes durch drei Schalen mit zum Beispiel unterschiedlicher Dielektrizitätskonstante und/oder unterschiedlicher Leitfähigkeit recht gute Ergebnisse liefern kann, wenn die für die elektrischen bzw. magnetischen Parameter der einzelnen Schalen verwendeten Werte möglichst nahe an bei Versuchen ermittelten oder errechneten Werten liegen. Vorteilhaft wird das Schalenmodell noch in Abhängigkeit von einer durchgeführten Aufnahme der räumlichen Struktur eines zu untersuchenden Kopfes modifiziert, wobei zum Beispiel durch Streckung und/oder Verzerrung bzw. Verschiebung einzelner Schalen eine möglichst genaue Anpassung des Schalenmodells an die Geometrie eines zu untersuchenden Kopfes vorgenommen wird.

[0013] Bevorzugt werden an dem untersuchten Kopf und/oder an der Induktionsvorrichtung Marker, besonders bevorzugt passive Marker angebracht, um eine Tracking der Induktionsvorrichtung und/oder des Kopfes vornehmen zu können. Die Referenzierung und das Tracking von Personen und/oder Instrumenten ist aus dem Stand der Technik bekannt und wird hier nicht näher beschrieben. Es wird ein Matching zwischen Induktionsvorrichtung und Kopf vorgenommen, um so die relative räumliche Lage zwischen Induktionsvorrichtung und Kopf möglichst präzise bestimmen zu können. Die Verwendung von Markern hat den Vorteil, dass eine untersuchte Person nicht ortsfest positioniert werden muss, sondern dass auch bei einer sich frei im Raum bewegend Person eine präzise Stimulation bestimmter Hirnbereiche vorgenommen werden kann.

[0014] Als Induktionsvorrichtung kann zum Beispiel eine einzelne Spule bestehend aus einer oder mehreren Wicklungen oder eine Kombination aus Spulen verwen-

det werden. Besonders vorteilhaft wird eine Induktionsvorrichtung verwendet, bei welcher zwei in einer Ebene liegenden Spulen zueinander benachbart sind, so dass die Spulen in etwa die Gestalt einer "8" aufweisen.

[0015] Die Stimulation eines Hirnareals erfolgt bevorzugt durch an die Induktionsvorrichtung angelegte elektrische Impulse, welche eine Anstiegszeit im Bereich von einer Mikrosekunde bis einer Millisekunde und eine Dauer von 10 bis 1000 Mikrosekunden haben können. Dabei können die einzelnen Impulse mit einem periodischen Muster angelegt werden.

[0016] Bevorzugt erfolgt eine optische Anzeige der durch eine Aufnahme ermittelten räumlichen Struktur der Hirnoberfläche, vorteilhaft mit einer Anzeige des simulierten Stimulationsbereiches bei einer momentanen Lage der Induktionsvorrichtung. Unter Zuhilfenahme einer solchen optischen Anzeige kann eine Bedienperson zum Beispiel durch seitliches Kippen der Induktionsvorrichtung und/oder Bewegen der Induktionsvorrichtung auf den Kopf zu oder von dem Kopf weg die Position und Größe des Stimulationsbereiches verändern, wobei ein möglichst kleiner Fokussierungspunkt angestrebt wird, um eine möglichst hohe räumliche Auflösung bei der Lokalisation bestimmter Hirnbereiche zu erhalten.

[0017] Vorteilhaft erfolgt die Positionierung der Induktionsvorrichtung relativ zu dem Kopf automatisch, wobei die Induktionsvorrichtung durch beispielsweise einen mit mehreren Freiheitsgraden bewegbaren Roboterarm so positioniert wird, dass eine Vielzahl von Punkten auf der Oberfläche des Gehirns mit einem möglichst kleinen Fokussierungspunkt stimuliert werden. Hierzu kann der bewegliche Roboterarm fest an dem Kopf befestigt werden. Dabei können zum Beispiel von einer Mustererkennungssoftware geeignete Stimulationspunkte auf der Hirnoberfläche ausgewählt werden und/oder Stimulationspunkte von einer Bedienperson vorgegeben werden, welche dann von dem Roboterarm automatisch so angefahren werden, dass die positionierte Induktionsvorrichtung einen möglichst kleinen Bereich der Hirnoberfläche stimuliert. Zur automatischen Positionierung kann das Simulationsmodell der Induktionsvorrichtung und/oder des Kopfes verwendet werden.

[0018] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Vorrichtung zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns vorgeschlagen, wobei eine Induktionsvorrichtung vorgesehen ist, welche fest mit Markern, bevorzugt passiven Markern verbunden ist. Eine solche mit Markern versehene Induktionsvorrichtung kann erfindungsgemäß einfach und präzise positioniert werden, um einen bestimmten Bereich des Gehirns mit möglichst kleinem Fokuspunkt zu stimulieren.

[0019] Vorteilhaft sind auch am zu untersuchenden Kopf Marker in fester räumlicher Anordnung angebracht, welche ebenso wie die mit der Induktionsvorrichtung verbundenen Marker durch eine Positionserfassungsvorrichtung erfasst werden können. Bevorzugt ist weiterhin eine Simulationsvorrichtung vorgesehen, mit welcher der durch die Induktionsvorrichtung zu stimu-

lierende Stimulationsbereich im Gehirn bestimmt werden kann, wobei zur Simulation des Stimulationsbereiches wie oben beschrieben ein Modell der Induktionsvorrichtung und/oder des Kopfes verwendet werden kann.

[0020] Vorteilhaft ist eine Anzeigevorrichtung zur Anzeige der relativen Position zwischen Induktionsvorrichtung und Gehirn oder zur Anzeige des durch die Induktionsvorrichtung erzeugbaren Stimulationsfeldes auf dem Gehirn vorgesehen, welche es einer Bedienperson ermöglichen die Induktionsvorrichtung möglichst präzise relativ zum Gehirn zu positionieren, bevor ein Stimulationsimpuls ausgelöst wird.

[0021] Vorteilhaft weist die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Vorrichtung zum automatischen Positionieren der Induktionsvorrichtung relativ zum Gehirn auf, wie zum Beispiel einen Roboterarm, welcher mit mehreren Freiheitsgraden bewegbar ist, also zum Beispiel ein oder mehrere Gelenke aufweist, so dass die Induktionsvorrichtung beispielsweise zum Kopf hin oder vom Kopf weg bewegt oder bezüglich der Kopfoberfläche gekippt werden kann, um so einen durch die Induktionsvorrichtung erzeugbaren Stimulationsbereich auf dem Gehirn möglichst klein zu machen.

[0022] Die Erfindung wird nachfolgend anhand bevorzugter Ausführungsbeispiele beschrieben werden. Es folgen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäß verwendeten Drei-Schalen-Modells;

Fig. 2a eine schematische Darstellung eines Simulationsmodells nach dem Stand der Technik;

Fig. 2b eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Simulationsmodells;

Fig. 3 eine schematische Darstellung einer als Induktionsvorrichtung verwendbaren Spule;

Fig. 4a das durch eine einzelne Spule erzeugte magnetische Feld;

Fig. 4b das durch zwei benachbarte Spulen erzeugte magnetische Feld;

Fig. 5 ein Prinzipschaubild der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Stimulation bestimmter Bereiche des Gehirns;

Fig. 6 ein Ablaufdiagramm einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens; und

Fig. 7 eine Bildschirmanzeige des Gehirns mit simuliertem Stimulationsbereich zur Unterstützung der exakten Positionierung der Induktionsvorrichtung.

[0023] Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes Drei-Schalen-Modell eines Kopfes, wobei die äußerste Schale I die Kopfhaut modelliert, unter der durch die äußere Schale I modellierten Kopfhaut liegt die zweite Schale II, welche den Schädelknochen modelliert. Der Innenbereich des Drei-Schalen-Modells wird durch das Gehirn bzw. die Gehirnoberfläche III gebildet. Ein

Strom in der durch eine Spule schematisch gezeigten Induktionsvorrichtung 1 verursacht das schematisch gezeigte magnetische Feld, welches von der Induktionsvorrichtung 1 ausgeht und durch die Kopfhaut und durch den Schädelknochen hindurchtritt, um im Gehirn, jeweils modelliert durch die drei Schalen I, II und III, ein schematisch gezeigtes elektrisches Feld zu induzieren, welches einen ringförmigen Stromfluss bewirkt, wodurch ein bestimmter Bereich des Gehirns stimuliert wird. Die Modellierung von Kopfhaut, Schädelknochen und Gehirn durch zwei äußere Schalen I und II, welche das modellierte Gehirn III umgeben, ermöglicht es, dass die Induktionsvorrichtung 1 an einer bestimmten Stelle in einem bestimmten Abstand vom Gehirn und bei einem bestimmten Kippwinkel relativ zur Oberfläche des Gehirns positioniert werden kann, um das durch das Magnetfeld der Induktionsvorrichtung auf der Hirnoberfläche induzierte elektrische Feld auf einen möglichst kleinen Bereich zu konzentrieren, um so eine möglichst starke Fokussierung zu erhalten.

[0024] Fig. 2a zeigt schematisch ein Modell, welches bisher zur Modellierung eines elektrischen Feldes verwendet wurde, das durch zwei in einer Ebene nebeneinanderliegende Spulen, welche die Induktionsvorrichtung 1 bilden, erzeugt wurde. Dabei wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass aufgrund der Krümmung des Kopfes das durch die Induktionsvorrichtung 1 auf der Hirnoberfläche induzierte elektrische Feld durch gekrümmte Schalen mit unterschiedlicher Leitfähigkeit und Dielektrizitätskonstante beeinflusst wird.

[0025] Fig. 2b zeigt schematisch die äußere Schale I des erfindungsgemäßen Drei-Schalen-Modells mit darüber liegender Induktionsvorrichtung 1, wodurch eine genauere Modellierung eines Kopfes und dadurch die genaue Fokussierung eines induzierten elektrischen Feldes ermöglicht wird.

[0026] Fig. 3 zeigt schematisch eine mehrere Wicklungen aufweisende Spule, welche zum Beispiel als ein Teilelement der in Fig. 2b gezeigten Induktionsvorrichtung 1 verwendet werden kann. Wie aus Fig. 3 ersichtlich, ist die Spule nicht durch konzentrisch ineinander liegende Leiter gebildet, sondern durch ein einzelnes spiralförmig aufgewickeltes Leitelement, wodurch eine leichte Asymmetrie des durch ein solches spiralförmiges Leitelement erzeugten magnetischen Feldes vorliegt. Somit muss eine Untersuchung der konkret verwendeten Induktionsvorrichtung durchgeführt werden, um ein gutes Simulationsmodell zu erhalten. Die Annahme, dass zum Beispiel bei einer 8-förmigen Spule das Maximum des erzeugten Magnetfeldes unterhalb des Schnittpunktes liegt, trifft aufgrund der Asymmetrie einer Spulenwicklung im Allgemeinen nicht zu und führt zu schlechten Ergebnissen bei der TMS. Ein durch zum Beispiel zwei spiralförmig gewickelte nebeneinanderliegende Spulen erzeugtes magnetisches Feld weist die schematisch in Fig. 4b gezeigte magnetische Feldstärkeverteilung auf. Fig. 4a zeigt im Vergleich dazu das durch nur eine Spule erzeugte Feld. Es kann leicht er-

kannt werden, dass eine bessere Fokussierung mit hoher Feldstärke vorteilhaft durch eine Doppelspulenordnung realisiert werden kann. Die in Fig. 4a gezeigte durch eine einzelne Spule erzeugte magnetische Feldstärkeverteilung ist auf Grund des ringförmigen Maximums nicht so gut auf einen kleinen Bereich fokussierbar, wie das durch eine Doppelspule erzeugbare magnetische Feld von Fig. 4b mit deutlichem spitz zulauendem Maximum.

[0027] Fig. 5 zeigt schematisch eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns, wobei eine mit einem Referenzstern 1a verbundene Induktionsvorrichtung 1 mit einer Ansteuervorrichtung 3 verbunden ist, welche Impulse erzeugt, um im Gehirn der gezeigten Person, an welcher ortsfest ein weiterer Referenzstern 4 angebracht ist, einen bestimmten Bereich zu stimulieren. Wird beispielsweise ein motorisches Hirnareal stimuliert, so kann mittels einer Oberflächen-elektrode 2, welche zum Beispiel an dem Arm der Person angebracht ist, durch eine Elektromyographie (EMG)-Messung ein Anregungsimpuls gemessen werden, wie beispielhaft auf der Messvorrichtung 5 dargestellt. Durch eine Rückkopplung von der Messvorrichtung 5 zur Ansteuervorrichtung 4 kann automatisch eine möglichst genaue Lokalisation des motorischen Areals erfolgen, wobei beispielsweise die Induktionsvorrichtung 1 automatisch mittels eines Roboterarms in für eine oder mehrere Stimulationen geeignete Position gebracht wird.

[0028] Fig. 6 zeigt schematisch das Ablaufdiagramm einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens. In einem ersten Schritt 10 wird durch Kernspinnresonanz (MRI) die räumliche Struktur eines Kopfes mit Gehirn aufgenommen. Die in Schritt 10 gewonnenen Daten werden in Schritt 11 verwendet, um ein Simulationsmodell des aufgenommenen Kopfes zu erzeugen, wobei zum Beispiel wie oben beschrieben die Kopfhaut, der Schädelknochen und das Gehirn als drei Bereiche I, II und III modelliert werden, welche jeweils eine charakteristische Dielektrizitätskonstante und einen charakteristischen Leitwert aufweisen. Der Kopf ist mit einem Referenzstern 4 verbunden, wie in Fig. 5 gezeigt, wodurch dessen räumliche Position jederzeit einfach erfasst werden kann (Tracking).

[0029] In Schritt 13 wird die verwendete Induktionsvorrichtung 1 modelliert, wobei zur Modellierung Daten verwendet werden können, welche aus einer genauen Untersuchung der räumlichen Struktur von in der Induktionsvorrichtung enthaltenen Leitern bzw. Spulen gewonnen wurden, so dass ein durch die Induktionsvorrichtung erzeugbares magnetisches Feld relativ genau berechnet und simuliert werden kann. Weiterhin kann die Induktionsvorrichtung auch durch Auswertung von Messungen in dem durch die Induktionsvorrichtung erzeugten magnetischen Feld modelliert werden. Durch die Modellierung kann ein Fokussierbereich einer konkret verwendeten Induktionsvorrichtung relativ genau bestimmt werden. Die Induktionsvorrichtung wird, wie

in Fig. 5 gezeigt, mit einem Referenzstern 1a verbunden, wodurch die Induktionsvorrichtung 1 ebenso wie der mit einem Referenzstern 4 verbundene Kopf getrackt werden kann.

[0030] Es wird in Schritt 15 ein Abgleich (Matching) der Koordinaten des Kopfes und damit der räumlichen Lage der durch MRI gewonnenen Struktur des Gehirns mit den Koordinaten der Induktionsvorrichtung vorgenommen, wodurch die relative räumliche Lage der Induktionsvorrichtung zu der durch die Kernspintomographie ermittelten räumlichen Struktur des Kopfes, insbesondere des Gehirns erhalten werden kann. Unter Verwendung dieser nun bekannten räumlichen Lagebeziehung kann in Schritt 16 eine Positionierung der Induktionsvorrichtung am Kopf erfolgen, wobei die Modellierungsdaten des Kopfes verwendet werden, um den bei einem Stromfluss durch die Induktionsvorrichtung erzeugten Induktionsbereich auf dem Gehirn zu simulieren. Ist die Positionierung so durchgeführt worden, dass in der Simulation ein möglichst kleiner Bereich des Gehirns durch die Induktionsvorrichtung stimuliert wird, so wird in Schritt 17 die Stimulation dieses durch eine Simulation vorab ermittelten Bereiches durchgeführt. Ein Beobachter kann nun feststellen, was eine Person für spezifische Reaktionen zeigt, wenn dieser bestimmte Bereich stimuliert wurde, wobei anhand dieser Reaktionen, wie zum Beispiel dem Zucken eines Muskels, Störung des Sprachverhaltens oder ähnliches ermittelt werden kann, ob der stimulierte Bereich des Gehirns eine bestimmte Funktionalität besitzt. Wird dieser Vorgang der Positionierung und Stimulation bei einer Vielzahl von Bereichen des Gehirns durch Wiederholen der Schritte 16 und 17 durchgeführt, so kann eine Kartierung von Hirnfunktionen vorgenommen werden, wobei insbesondere die primären Hirnareale der untersuchten Person lokalisiert werden können. Dabei muss das gewünschte induzierte elektrische Feld unter Verwendung der Simulationsmodelle wieder neu berechnet werden, wobei zum Beispiel bezüglich der Induktionsvorrichtung bis zu sieben Freiheitsgrade (drei für Translation, drei für Rotation und einer für Spulenstrom) zu berücksichtigen sind.

[0031] Fig. 7 zeigt in den oberen beiden Bildhälften die Struktur eines Gehirns basierend auf durch Kernspintomographie gewonnene Daten aus zwei verschiedenen Blickwinkeln. Die darunter liegenden beiden Bilder zeigen die relative Lage der Induktionsvorrichtung zum Gehirn, welche in Abhängigkeit von angezeigten Steuersignalen in eine zur Stimulation geeignete Position gebracht werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Stimulation eines bestimmten Bereiches eines Gehirns mit einer Induktionsvorrichtung (1) mit den folgenden Schritten:

- a) Aufnahme der räumlichen Struktur des Kopfes, insbesondere des Gehirns;
- b) Erzeugung eines Simulationsmodells der Induktionsvorrichtung (1); und
- c) Anordnen der Induktionsvorrichtung (1) relativ zum Kopf unter Verwendung des Simulationsmodells der Induktionsvorrichtung (1), so dass ein bestimmter Bereich des Gehirns durch einen in der Induktionsvorrichtung (1) fließenden Strom stimuliert werden kann.

2. Verfahren zur Stimulation eines bestimmten Bereiches eines Gehirns mit einer Induktionsvorrichtung (1) mit den folgenden Schritten:

- a) Aufnahme der räumlichen Struktur des Kopfes, insbesondere des Gehirns;
- b) Erzeugung eines Simulationsmodells des Kopfes; und
- c) Anordnung der Induktionsvorrichtung (1) relativ zum Kopf unter Verwendung des Simulationsmodells des Kopfes, so dass ein bestimmter Bereich des Gehirns durch einen in der Induktionsvorrichtung (1) fließenden Strom stimuliert werden kann.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei ein Simulationsmodell der Induktionsvorrichtung (1) erzeugt wird und die Induktionsvorrichtung (1) unter Verwendung des Simulationsmodells der Induktionsvorrichtung (1) so relativ zum Kopf angeordnet wird, dass ein bestimmter Bereich des Gehirns durch einen in der Induktionsvorrichtung (1) fließenden Strom stimuliert werden kann.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, wobei als Simulationsmodell des Kopfes ein Mehrschalen-Modell, insbesondere eine Dreischalen-Modell verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei das Simulationsmodell des Kopfes in Abhängigkeit von der Aufnahme der räumlichen Struktur des Kopfes angepasst bzw. modifiziert wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Marker (1a, 4) an der Induktionsvorrichtung (1) und/oder am Kopf angebracht werden, um ein Tracking der Induktionsvorrichtung (1) und/oder des Kopfes zu ermöglichen.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als Induktionsvorrichtung (1) eine Spule in Form einer 8 verwendet wird.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Stimulation der Hirnbereiche durch elektrische Impulse in der Induktionsvorrichtung (1)

erfolgt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der aus dem Simulationsmodell der Induktionsvorrichtung (1) und/oder dem Simulationsmodell des Kopfes ermittelte simulierte Stimulationsbereich des Gehirns optisch angezeigt wird. 5
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Induktionsvorrichtung (1) automatisch relativ zum Kopf positioniert wird. 10
11. Vorrichtung zur Stimulation bestimmter Bereiche eines Gehirns mit einer Induktionsvorrichtung (1), welche mit mindestens einem Marker (1a) verbunden ist. 15
12. Vorrichtung nach Anspruch 11 mit mindestens einem fest mit dem Kopf verbundenen Marker (4), einer Positionserfassungsvorrichtung zur Erfassung der Position der Marker (1a, 4) und einer Simulationsvorrichtung zum Bestimmen des durch die Induktionsvorrichtung (1) stimulierbaren Stimulationsbereiches im Gehirn, wobei zur Simulation ein Modell der Induktionsvorrichtung (1) und/oder des Kopfes verwendet wird. 20 25
13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, wobei eine Anzeigevorrichtung zur Anzeige des durch die Induktionsvorrichtung (1) stimulierbaren Bereiches auf dem Gehirn vorgesehen ist. 30
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei eine Vorrichtung zur automatischen Positionierung der Induktionsvorrichtung (1), insbesondere ein Roboterschwenkarm vorgesehen ist. 35

40

45

50

55

Fig. 1

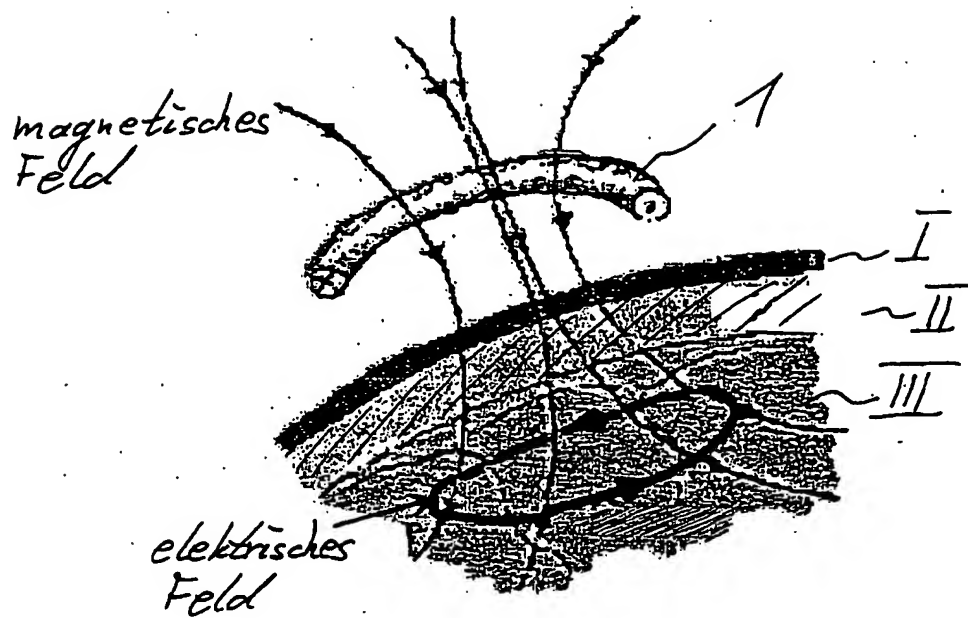


Fig. 2a

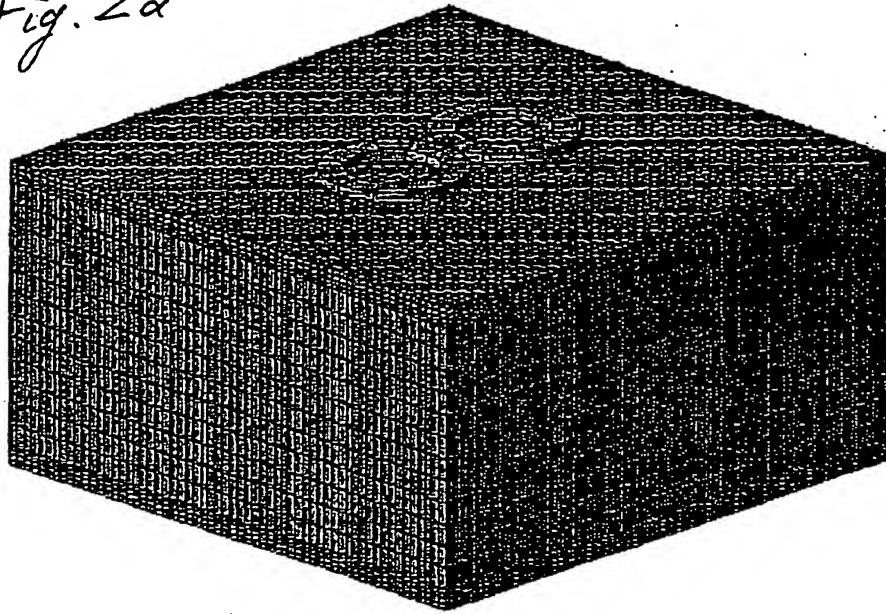


Fig. 2b

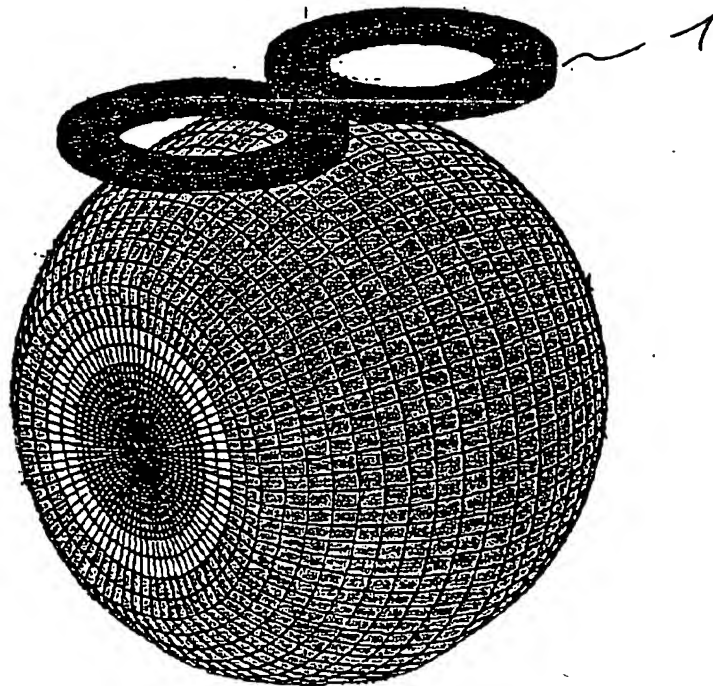


Fig. 3

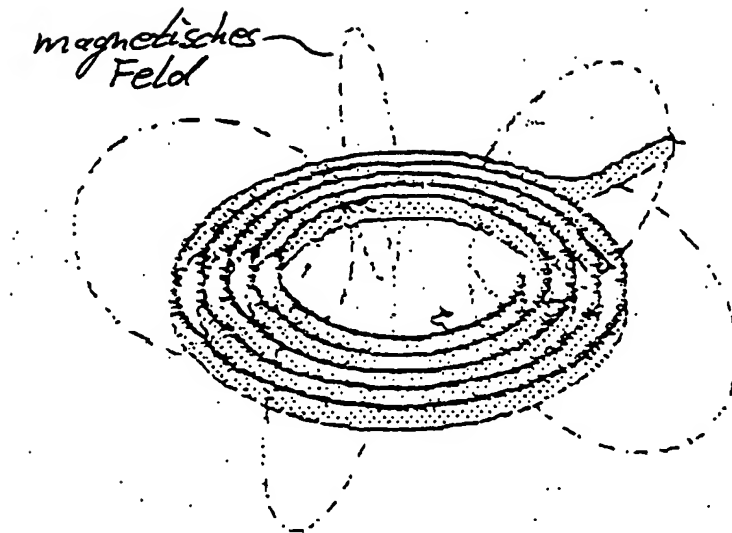


Fig. 4b

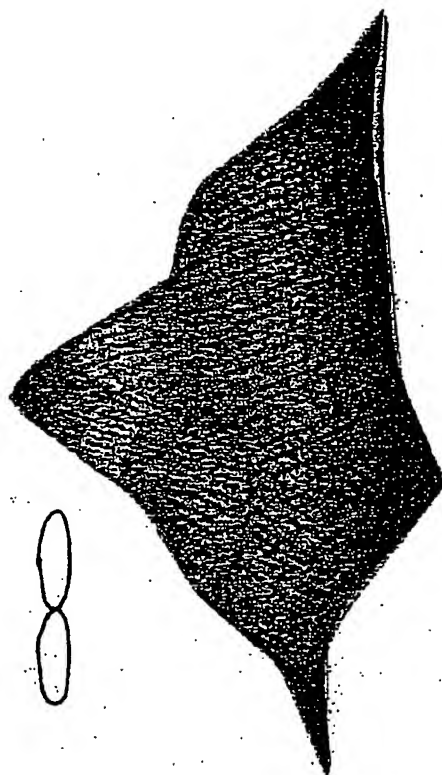


Fig. 4a

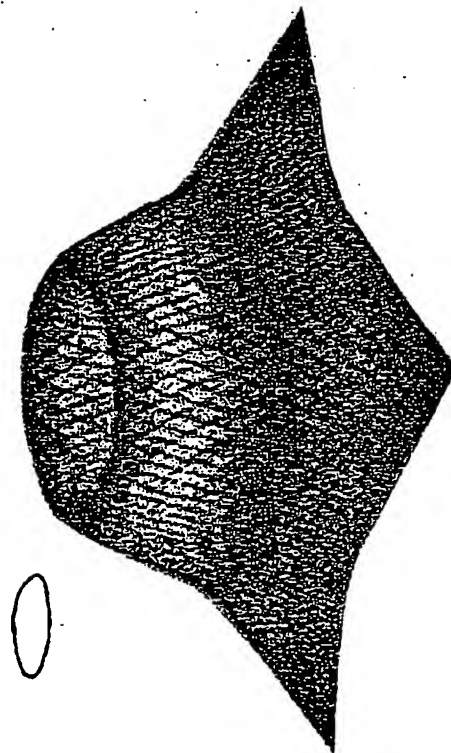


Fig. 5

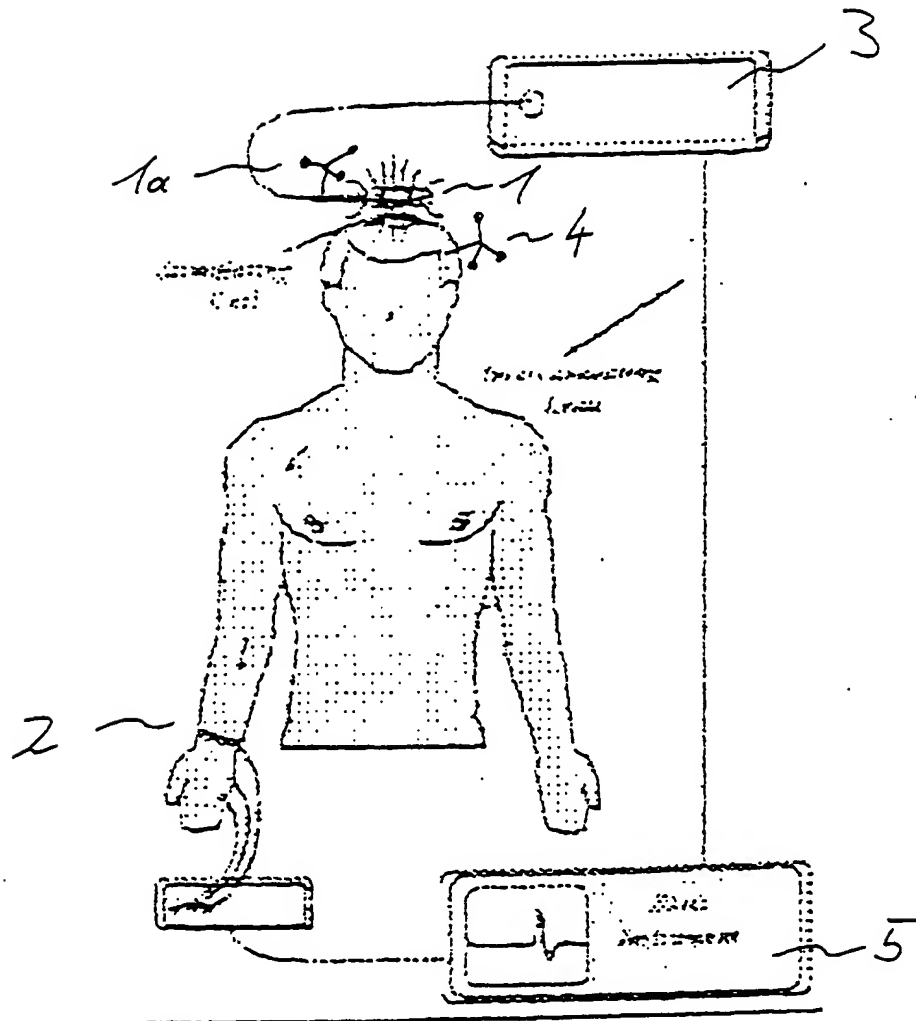


Fig. 6

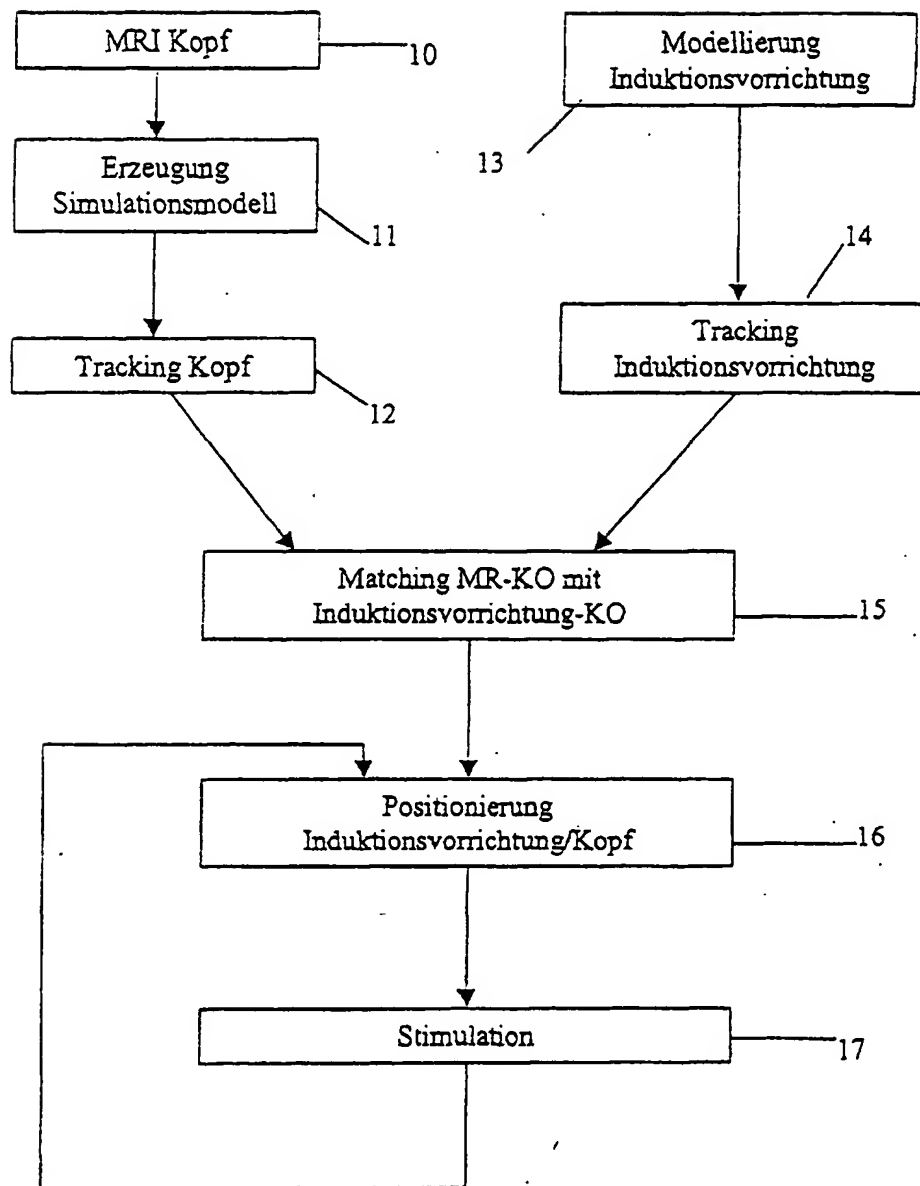
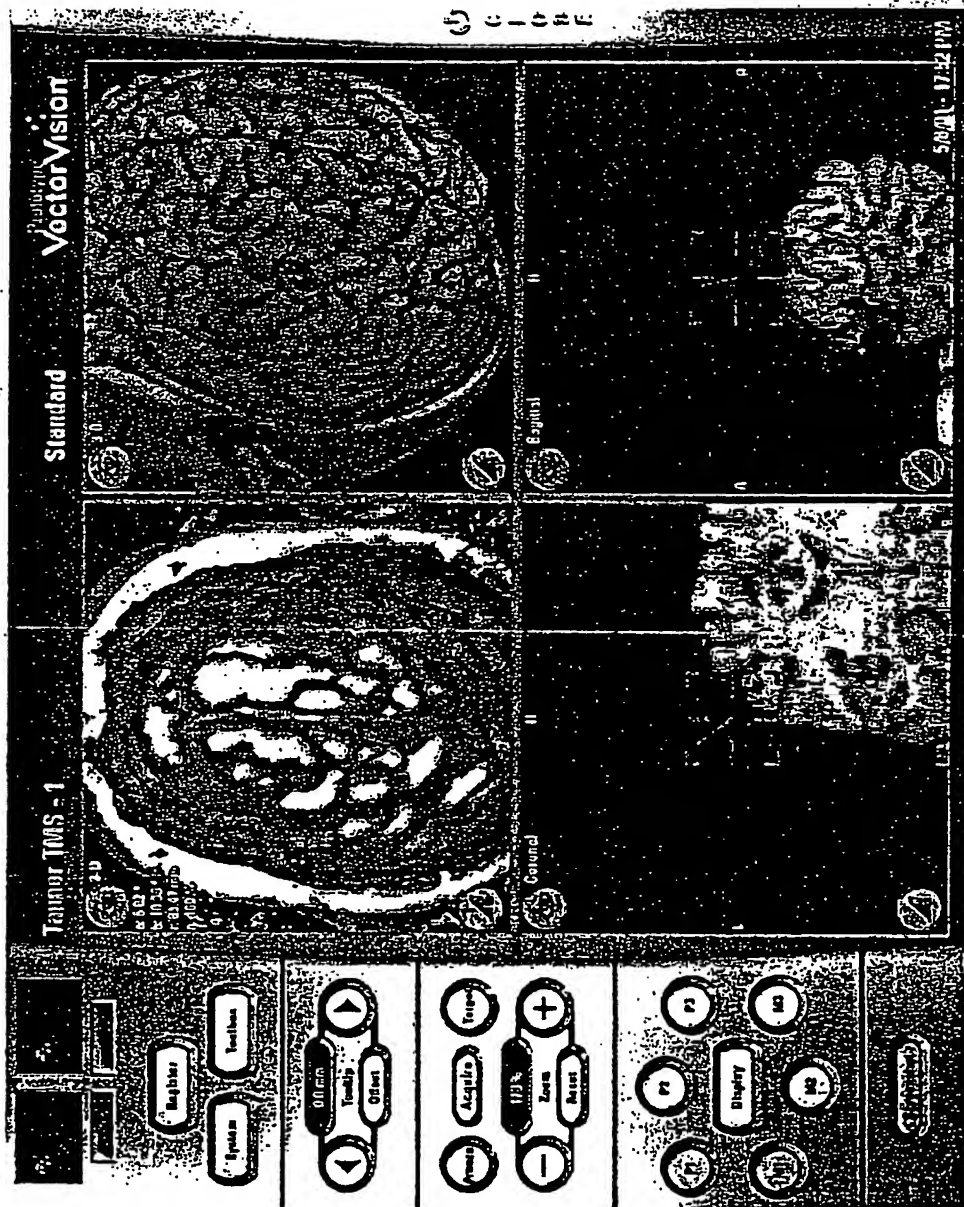


Fig. 7





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 01 11 4823

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A, D	T. KRINGS B.R. BUCHBINDER ET AL.: "Stereotactic Transcranial Magnetic Stimulation: Correlation with Direct Electrical Cortical Stimulation" NEUROSURGERY, Bd. 41, Nr. 6, Dezember 1997 (1997-12), Seiten 1319-1326, XP001039743 Boston, Massachusetts * das ganze Dokument *	11, 12	A61N2/02 A61N2/00 A61B5/055
A	WO 98 06342 A (EPSTEIN CHARLES M ; DAVEY KENT R (US); NEOTONUS INC (US)) 19. Februar 1998 (1998-02-19) * Seite 6, Zeile 17 - Seite 8, Zeile 28; Abbildungen *	11, 12	
A	US 5 738 625 A (GLUCK DANIEL S) 14. April 1998 (1998-04-14) * Spalte 3, Zeile 16 - Spalte 4, Zeile 30; Abbildungen *	11, 12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			A61N A61B G01R
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPU in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>11-14</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>1-10</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Artikel 52 (4) EPÜ - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
DEN HAAG		12. November 2001	
		Prüfer	
		Rakotondrajaona, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 (3-92) (P44C95)



Europäisches
Patentamt

**EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung
EP 01 11 4823

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (InCL.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
A	US 5 644 234 A (RASCHE VOLKER ET AL) 1. Juli 1997 (1997-07-01) * Spalte 2, Zeile 2 - Spalte 3, Zeile 13; Abbildungen * -----	11,12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (InCL.7)

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 11 4823

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12-11-2001

im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9806342 A	19-02-1998	AU 735591 B2	12-07-2001
		AU 4158497 A	06-03-1998
		EP 0930849 A1	28-07-1999
		JP 2000504966 T	25-04-2000
		WO 9806342 A1	19-02-1998
		US 6132361 A	17-10-2000
US 5738625 A	14-04-1998	DE 4420233 A1	15-12-1994
		GB 2278783 A	14-12-1994
		JP 7143971 A	06-06-1995
US 5644234 A	01-07-1997	DE 19507617 A1	05-09-1996
		DE 59602414 D1	19-08-1999
		EP 0731362 A1	11-09-1996
		JP 8243088 A	24-09-1996

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.